ÜBER DEN EINFLUSS VON KOHLENHYDRATREICHEN ODER FETTREICHEN FORMELDIÄTEN MIT UNTERSCHIEDLICHEM LINOLSÄUREGEHALT AUF PARAMETER DER LEBERFUNKTION DES MENSCHEN

Michael Friedrich

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546014_0069

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

ÜBER DEN EINFLUSS VON KOHLENHYDRATREICHEN ODER FETTREICHEN FORMELDIÄTEN MIT UNTERSCHIEDLICHEM LINOLSÄUREGEHALT AUF PARAMETER DER LEBERFUNKTION DES MENSCHEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Michael F r i e d r i c h

aus Bendsburg

Düren 1972

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25. 7. 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

Meinen Eltern

INHALTSANGABE

		Seite
I	Einleitung und Geschichte der Entdeckung der Linolsäure	2
III	Strukturformel und Vorkommen	3
III	Biologische Funktionen	
IV	Linolsäuremangel beim Menschen	
V	Auswirkungen auf die Leber	6
VI	Forschungsergebnisse bei Tieren	9
VII	Faktoren, die den Linolsäurebedarf beeinflussen	13
VIII	Linolsäurebedarf beim Menschen	15
IX	Methode	17
X	Ergebnisse	19
XI	Diskussion	34
XII	Zusammenfassung	40
XIII	Literaturverzeichnis	41

I Einleitung und Geschichte der Entdeckung der Linolsäure

Eine der frühen Entdeckungen in der Ernährungsforschung war, daß Kohlenhydrate zu Fett umgewandelt werden. Deshalb war man lange Zeit der Meinung, daß Fett in der Nahrung nicht essentiell wäre (1,2), obwohl man dessen Bedeutung als Träger von Geschmack und Aroma, sowie als konzentrierte Energiequelle und als Transportsubstanz für fettlösliche Vitamine erkannt hatte.

1920 schrieben OSBORNE & MENDEL (3) "if true fats (i.e. compounds soluble in ether) are essential for nutrition during growth the minimum neccessary must be exceedingly small". Im gleichen Jahr schrieben KROGH & LINHART (4), daß für eine gute Nahrungsverwertung ein Minimum an Fett notwendig sei.

Einen großen Fortschritt brachten die Arbeiten von EVANS & BURR (5,6) 1926 - 1928, die erstmals sorgfältig extrahiertes Kasein und Rohrzucker für ihre Versuche verwandten, statt wie bisher Stärke, die, wenn sie aus Weizen, Mais oder Reis stammt, o,25 bis 1 % Fett enthält. McAMIS, ANDERSON & MENDEL (7) beschrieben 1929 bei fettfreier Ernährung von Ratten eine Reihe von Mangelsymptomen, erkannten aber nicht, daß der Linolsäuremangel die Ursache dieser Erscheinungen war.

Es blieb BURR & BURR (8,9) vorbehalten, 1929 das eigentliche "essential fatty acid deficiency syndrome" zu beschreiben und herauszufinden, daß hierbei die Linolsäure die essentielle Nahrungskomponente ist.

II Strukturformel und Vorkommen

Die Linolsäure hat eine cis-cis-18-Kohlenstoffkette mit 2 Doppelbindungen zwischen $C_{9,\ 10}$ und $C_{12,\ 13}$. Sie kommt in pflanzlichen Ölen vor und kann vom Säugetierorganismus nicht selbst synthetisiert werden.

Ölsäure hingegen ist nicht essentiell (10).

III Biologische Funktionen

AAES-JØRGENSEN (11) stellte die biologischen Funktionen der essentiellen Fettsäuren zusammen, woraus sämtliche Mangelsymptome erklärt werden können:

1. Bausteine von Geweben und Membranen
2. Mitwirkung beim Transport anderer Lipide
3. Bestandteil von Enzymen und Enzymsystemen

IV Linolsäuremangel beim Menschen

Bisher gibt es erst wenige und widersprüchliche Arbeiten über die Auswirkungen des EFS-Mangels beim Menschen. Hauptsächlich wurde hierbei die Notwendigkeit der EFS im wachsenden Organismus erkannt, sowie der Zusammenhang zwischen EFS-Mangel und dem Problem der Atheromatose Beachtung geschenkt.

1919 erschien die Arbeit von GRÖER (2). Er ernährte zwei Neugeborene mit Magermilch, deren Fettanteil weniger als 0,01 % betrug, wobei das fehlende Fett isocalorisch durch Kohlenhydrate ersetzt wurde. Das eine Kind gedieh 100 Tage lang normal, dann verlor es während einer Grippe-Epidemie an Gewicht, weshalb es für die Dauer der Epidemie normale Kost erhielt. Dann wurde die Fettmangeldiät bis zum Alter von 9 Monaten fortgesetzt, wobei das Kind wieder zunahm. Das andere Baby entwickelte sich 6 Monate lang normal, dann kam es während der Grippe-Epidemie zu einem Wachstumsstillstand. Außerdem zeigten sich eine Rachitis und eine exsudative Diathese, weshalb nach 270 Tagen das Experiment abgebrochen wurde. Da GRÖER dies für Auswirkungen der Grippe hielt, war er der Meinung, daß der Fettbedarf des Säuglings minimal sei.

Noch 1937 kam CHWALIBOGOWSKI (12), als er zwei Kinder 13,5 bzw. 15 Monate lang mit einer Magermilchdiät ernährte, deren Fettgehalt weniger als 0,03% betrug, zu dem Ergebnis, daß Nahrungsfett für Kinder nicht essentiell sei.

Dagegen wurde schon 1933 von HANSEN (13) die Koinzidenz niedriger Jodzahlen der Serumfettsäuren mit dem kindlichen Ekzem beobachtet. 1936 bemerkte STÖSSER (14), daß während einer akuten Infektion der Plasmaspiegel an Fettsäuren abfällt und die Fettsäuren gesättigter werden. Bei einem Kind mit chylösem Ascites, das mit Magermilch ernährt wurde, beobachteten HANSEN & WIESE (15) 1946, wie sich hierbei eine therapieresistente Dermatitis mit darauffolgender Impetigo entwickelte.

1954 beschrieben HANSEN & WIESE (16) die Wirkung einer fast fettfreien Diät bei vier Personen, die 2,5 bis 6 Monate dauerte. Sie entdeckten einen erhöhten RQ und brachten die hierbei beobachtete erhöhte Infektanfälligkeit und auftretende Dermatitis mit den niedrigen Jodwerten der Serumlipide in Verbindung. HANSEN, HAGGARD, BOELSCHE, ADAM & WIESE (17) beobachteten 1958 bei Säuglingen, die nur 1,4 Cal% Fett mit weniger als o,1 Cal% Linolsäure erhielten, bei normaler Gewichtszunahme häufige, massige Stühle mit perianaler Entzündung, sowie Trockenheit und Schuppung der Haut in den intertriginösen Falten. Eine Fettsäureanalyse im Serum ergab einen Abfall der Dien- und Tetraen-, sowie einen Anstieg der Trien-Fettsäuren. Die Symptome konnten durch Zufuhr von 2 Cal% Linolsäure innerhalb von zwei Wochen zum Abklingen gebracht werden. 1958 konnten SINCLAIR u.a. (18) bei Kindern, die 18 bis 37 Tage lang Linolsäuremangeldiät bekamen, histologische Veränderungen der Haut nachweisen; mit bloßem Auge konnten jedoch keine Läsionen gesehen werden.

1959 erkannten BAGCHI, HALDER & CHOWDHURY (19) durch die Ernährungsanalyse asiatischer Völker, daß der Linolsäuremangel die Ursache für die als Phrynoderma bekannten Hauterscheinungen ist. Diese Veränderungen der menschlichen Haut ähneln histologisch den Befunden bei Tieren unter EFS-Mangel: eine allgemeine Keratose, die Follikel sind durch hornige Massen verstopft, und in der Nähe der Follikel sind lymphocytäre Infiltrate nachzuweisen. Mit bloßem Auge sieht man eine dunkle Tönung der Haut, sowie follikulär gebundene Papeln.

PANOS, STINNETT, CROSS & BEARN (20) hingegen konnten 1961 bei einem Versuch mit 22 Kindern, die 35 Tage lang mit EFS-Mangeldiät ernährt wurden, nur selten Hautveränderungen feststellen.

1962 bemerkten HANSEN u.a. (21) bei umfangreichen Untersuchungen an Kindern mit Linolsäuremangel zwar keine gesteigerte Empfänglichkeit der Haut, des oberen Respirations- oder Gastrointestinaltraktes für Infektionen. Wenn aber z.B. eine Staphylokokken-Pyodermie auftrat, schien sie ernsthaftere Komplikationen nach sich zu ziehen.

KINSELL & MICHAELS (22) zeigten 1955, daß der Cholesterinspiegel des Menschen gesenkt werden kann, wenn man den Anteil des gesättigten Fettes in der Nahrung reduziert und durch Linolsäure ersetzt. Da der Zusammenhang zwischen hohem Cholesterinspiegel und der Entstehung der Atheromatose bekannt war, versuchten KINSELL, MICHAELS, FRISKEY & SPLITTER (23), diese Wirkung der EFS am Menschen auszunützen. Sie untersuchten eine große Anzahl von Personen, die an Erkrankungen der Coronar- und Hirngefäße litten und daraufhin linolsäurereich ernährt worden waren. Sie konnten jedoch nur subjektive Besserungen, aber keine klinischen Remissionen feststellen. Bei Erkrankungen der peripheren Gefäße zeigten sich dagegen merkbare Besserungen.

V Auswirkungen auf die Leber

Diese Arbeit befaßt sich hauptsächlich mit den Auswirkungen des EFS-Mangels auf die Leber, weshalb hier etwas genauer auf dieses "chemische Labor" des Körpers mit seinen vielfältigen Fermentsystemen eingegangen werden soll.

In der Rattenleber ist das morphologisch hervorstechendste Zeichen eines Mangels an EFS eine erhebliche Verfettung (24), wobei diese Fettablagerungen in den Leberläppchen hauptsächlich zentral auftreten (25). ENGEL (26) erklärt dies durch die fehlende lipotrope Wirkung der EFS, die nach SAKA & SIPAHIOGLU (27) auch in der Rattenleber lipolytisch aktiv sind. Schon nach einer Woche Ernährung ohne EFS kann ein Anstieg des Cholesterinspiegels festgestellt werden (24,28). Hierbei kommt es zu einem Anstieg der Trien-Fettsäuren, sowie einem Abfall der Dien-, Tetraen- und Pentaen-Fettsäuren (29).

Wie schon früher erwähnt, führt EFS-Mangel zu einer Erhöhung des Grundumsatzes. KUNKEL & WILLIAMS (30) bemerkten 1951 einen Anstieg der Cytochrom- und Cholinoxydase in Rattenlebermitochondrien, aber einen Abfall der Zellatmung bei EFS-Mangel. 1952 berichteten TULPULE & PATWARDHAN (31) von einem Abfall der Glutamat-, Succinat- und Butyrat-Dehydrogenase, also einer Verminderung der Dehydrierungsfähigkeit. KLEIN & JOHNSON (32), sowie TULPULE & WILLIAMS (33) konnten aber 1954 bzw. 1955 keine Veränderung der Succinyl-Oxydation feststellen. LEVIN, JOHNSON & ALBERT (34) wiederum beobachteten 1957, daß Succinat, Malat und α-Ketoglutarat schneller metabolisiert werden.

1963 stellten SMITH & DeLUCA (35) fest, daß EFS-Mangel einen Anstieg der Oxydationsrate praktisch aller Intermediärprodukte des Zitratzyklus, von Zitrat, Succinat, α-Ketoglutarat, Glutamat, Malat, Pyruvat und Caprylat bewirken. Die Oxydationsrate von Zitrat begann nach 4 Wochen zu steigen, zeigte eine schwache Steigerung bis zur 8.Woche und erreichte ihr Maximum in der 10. Woche. Dieser Effekt wurde durch Zusatz gesättigten Fettes zur Diät zwar nicht geändert, aber merkbar beschleunigt. So stiegen die Werte von α-Ketoglutarat,

wenn 25 % hydrogeniertes Kokosnußöl zugesetzt wurde, schon nach 2 Wochen an, stiegen bis zur 5. Woche stetig weiter, und in der 8. Woche stark an. Nach Zusatz von EFS zur Nahrung konnten nach einer Woche die Oxydationsraten auf den Normbereich gesenkt werden.

KLEIN & JOHNSON (32) entdeckten 1954 bei Versuchen mit Rattenlebermitochondrien, daß die Aufnahme von P^{32} in die säurelösliche organische Fraktion vermindert ist und es zu einer Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung kommt. Da hierdurch die Bildung energiereicher Phosphatbindungen unterdrückt wird, kommt es zu einer überschießenden Wärmeproduktion und Atmungsstimulation, was als Grund für die vermehrte Oxydation der Intermediärprodukte des Zitratzyklus angesehen wurde. PANOS & FINERTY (25) waren der Meinung, daß der von ihnen festgestellt vermehrte Sauerstoffverbrauch in der 2. Woche die früheste Manifestation des EFS-Mangels darstellt.

1957 stellten LEVIN, JOHNSON & ALBERT (34) elektronenmikroskopisch geschwollene und leicht zerbrechliche Mitochondrien fest, und auch HAYASHIDA & PORTMAN (36) berichteten 1960 von einer Schwellung der Mitochondrien der Rattenleber.

Zur Abklärung dieser morphologischen Veränderungen wurden viele Versuche durchgeführt. LEHNINGER (37) zeigte 1960, daß ein Teil der inneren Mitochondrienmembran wahrscheinlich aus katalytisch aktiven Enzymen der Atmungskette besteht und einige Enzyme Fettsäuren als prostetische Gruppen haben. Im selben Jahr registrierten HORWITT, CENTURY, HARVERY & NAVAZIO (38), daß es auch in den Mitochondrien zu einem Verlust der Dien- und Tetraen-, sowie zu einem Anstieg der Trienfettsäuren kommt. Später

wurde noch wiederholt nachgewiesen, daß die EFS einen bedeutenden Anteil an den Phospholipiden stellen, die an den zellulären Strukturen beteiligt sind (39,40). 1961 bestimmten FLETCHER & SANADI (41) die Halbwertzeit der Lebermitochondrien von Ratten mit 1o,3 Tagen. Dieser Zeitpunkt entspricht auch ungefähr dem Auftreten der Enzymveränderungen.

HAYASHIDA & PORTMAN (42) stellten 1963 folgende Hypothese auf: "Altered fatty acid composition of mitochondrial lipid -- structural alteration of mitochondria -- increased activity of certain enzymes in the electron transport chain with inefficient coupling of oxidative phosphorylation." Bei ihren Versuchen entdeckten sie, daß sich die Enzymaktivitäten in den Mitochondrien ändern, bevor das Fettsäuremuster der Mitochondrien vollständig umgewandelt ist, wie es bei Langzeitversuchen mit EFS-freier Diät festgestellt wurde. Daher vermuteten sie, daß bei langdauernder Diät, wenn die EFS gerade so niedrig dosiert sind, daß keine Hautläsionen auftreten, schon Veränderungen der Enzymaktivitäten in den Mitochondrien auftreten können.

VI Forschungsergebnisse bei Tieren

Die Kenntnisse über die biologischen Funktionen der EFS wurden hauptsächlich durch Tierexperimente erworben.

In ihrer zweiteiligen Arbeit beschrieben BURR & BURR (8,9) die klassichen makroskopischen Symptome, die in späteren Arbeiten wiederholt bestätigt wurden, ohne daß

grundsätzlich neue Erscheinungen gefunden worden wären.

Sie registrierten nach 50 bis 70 Tagen bei praktisch fettfrei ernährten Ratten Hauterscheinungen, hierauf einen Wachstumsstillstand, nach einigen Monaten verloren die Tiere an Gewicht und starben schließlich. Die Haut wurde schuppig, besonders auf dem Rücken und den Pfoten der Tiere. Am Schwanz zeigte sich das sogenannte "Schachtelhalmphänomen", Schuppung, Verhärtung und Hämorrhagien, das distale Ende schwoll mit mehreren Konstriktionen an und wurde schließlich nekrotisch. Am Rücken, Nacken und im Gesicht wurde Haarausfall registriert. Bei Weibchen wurde die Ovulation unregelmäßig und hörte schließlich völlig auf. Männchen wurden steril, die Hoden wurden klein und wässrig und öfters wurde ein Prolaps des Penis beobachtet. Es fiel auf, daß die Weibchen bei EFS-Mangel zwar kopulierten und Junge warfen, die Jungen aber innerhalb weniger Tage starben, wohingegen sich die Männchen meist nicht paarten und, wenn sie es taten, die Weibchen nicht befruchten konnten. Bei Substitution der Nahrung mit 2 Cal % Linolsäure konnten diese Erscheinungen wieder rückgängig gemacht werden. Im Urin der Ratten wurden öfters Erytrocyten und Eiweiß gefunden. Die Nieren waren vergrößert und weiß mit unebener Oberfläche.

Bei mikroskopischen Untersuchungen an einigen dieser Ratten entdeckten BORLAND & JACKSON (43) verkalkte Tubuluszellen in der Nierenrinde. Die Glomerula zeigten hingegen keine größeren Veränderungen. In der Rinde fand man Rundzellinfiltrate und in einigen Fällen zeigte sich eine

Papillennekrose. Nierensteine wurden bei 20 % der fettfrei ernährten Ratten von QUACKENBUSH, KUMMEROW & STEENBOCK (44) entdeckt. Später entdeckten PANOS & FINERTY (25,45) größere Blutansammlungen zwischen den Tubuli, besonders zwischen den aufsteigenden und absteigenden Schenkeln der Henle'schen Schleife.

An der Haut stellte als erster WILLIAMSON (46) 1941 bei Ratten eine Hyperkeratose fest. RAMALINGASWAMI & SINCLAIR (47) beschrieben eine Verdickung des Oberflächenepithels sowohl im stratum granulosum, im rete MALPHIGI und stratum corneum. Da die Hyperkeratose an den Follikelöffnungen besonders stark ist, werden diese verstopft und der Talg retiniert, so daß die Haut trocken erscheint. Die Talgdrüsen schrumpfen nach anfänglicher Hypertrophie. Diese Veränderungen ähneln denen beim Menschen als "Phrynoderma" beschriebenen Erscheinungen (19).

SINCLAIR (48) sah 1952 Verbiegungen des Ohrknorpels und Dilatationen der Blutgefäße in der subcutis des Ohres bei Ratten, und ein Jahr später beobachteten KRAMAR & LEVINE (49), ebenfalls bei Ratten, vermehrte Brüchigkeit und Permeabilität der Hautkapillaren.

1958 fanden ALFIN-SLATER & BERNICK (50) in den langen Knochen von Ratten eine Verminderung der proliferierenden Zellen und eine Markverfettung mit gleichzeitigem Wachstumsstillstand.

Wie schon eingangs erwähnt, bewirkt EFS-Mangel bei männlichen Ratten einen Verlust der Libido sowie der Fertilität. Bei mikroskopischen Unter-

suchungen von Hoden, Nebenhoden, Samenblase und Prostata nach 5 bis 6-monatiger fettfreier Diät entdeckten EVANS, LEPKOWSKY & MURPHY 1934 (51) einen Stillstand der Spermatogenese. In den Tubuli seminiferi sowie in Nebenhoden konnten keine reifen Spermien gefunden werden.

Bei weiblichen Ratten kommt es zu Zyklusunregelmäßigkeiten, die Schwangerschaft und Laktation sind stark gestört und die Jungen werden gewöhnlich nicht älter als 3 Tage (8,9). MAEDER (52) und EVANS u.a. (51) stellten histologisch blasse, kalkige corpora lutea mit degenerierten Lutealzellen fest, was eine reduzierte Progesteronproduktion bedeutet. Andere Autoren (45) fanden nur im Interstitium der Ovarien "wheel nuclei", sowie etwas vergrößerte Follikel. Diese "wheel nuclei" werden als ein Anzeichen für den Ausfall von LH gesehen, welches zu den Gonadotropinen zählt und in der Hypophyse gebildet wird (53).

PANOS & FINERTY (25) stellten eine Abnahme der eosinophilen, sowie einen Anstieg der basophilen Zellen in der Hypophyse männlicher Ratten unter EFS-Mangel fest. Deshalb vermuteten sie, daß die gestörte Spermatogenese über die Hypophyse, welche den Gonaden vorgeschaltet ist, zustande kommt. Diese Ansicht wird unterstützt durch die Versuche von GREENBERG & ERSHOFF (54), welche die Gonadenatrophie bei Fettmangel durch Substitution mit Gonadotropinen wieder vollständig rückgängig machen konnten.

Im Gegensatz dazu berichtete HOLMAN (55), daß bei männlichen Ratten, welche durch Fettmangel unfruchtbar geworden waren, durch die Gabe von Gonadotropinen zwar die accessorischen Geschlechtsorgane wieder normal wurden, die Tests aber weiter-

hin degeneriert blieben. Auch PANOS, KLEIN & FINERTY (56) fanden "Kastrationszellen" in der Hypophyse, welche ebenfalls entstehen, wenn die Gonaden entfernt werden. Dies läßt wiederum den Schluß zu, daß der EFS-Mangel sich zuerst auf die Gonaden auswirkt. Dieselben Autoren bemerkten, daß Testosterongaben deutlichere Veränderungen an Hypophyse und Testes bewirkten als Injektionen von Gonadotropinen.

Der Stoffwechsel bei Tieren unter EFS-Mangel ist deutlich gestört. Der Flüssigkeits- und Kalorienverbrauch ist vermehrt, die Urinausscheidung vermindert, der Grundumsatz erhöht und der Sauerstoffverbrauch gesteigert (11). MORRIS, PANOS, FINERTY, WALL & KLEIN (57) meinen, der gesteigerte Sauerstoffverbrauch bei EFS-Mangel würde nicht durch eine Überfunktion der Schilddrüse verursacht, wogegen ALFIN-SLATER & BERNICK (50) jedoch glauben, histologisch eine hyperaktive Schilddrüse nachgewiesen zu haben.

VII Faktoren, die den Linolsäurebedarf beeinflussen

Der Bedarf des Rattenorganismus an Linolsäure ist schwer zu bestimmen, da er von verschiedenen Faktoren beeinflußt wird.

GREENBERG, CALBERT, SAVAGE & DEUEL (58) haben 1950 nachgewiesen, daß der Bedarf an EFS bei männlichen Ratten höher ist als bei weiblichen, und später bemühten sich mehrere Autoren, die Ursachen hierfür zu klären. So zeigten HORNER & MORTON (59) 1961, daß weibliche Ratten, die cholesterinreich und EFS-frei ernährt wurden,

einen höheren Spiegel an Dien- und Tetraen-Fettsäuren in der Leber zeigten als männliche Ratten. 1962 entdeckten OSTWALD, OKEY, SHANNON & TINOCO (60), daß weibliche Ratten bei linolsäurearmer Diät die Linolsäure aus dem Fettgewebe besser mobilisieren konnten als männliche Ratten. Daß hierbei die Geschlechtshormone eine Rolle spielten, entdeckten 1965 OSTWALD, BOUCHARD, MILJANICH & LYMAN (61), sowie 1966 LYMAN, OSTWALD, BOUCHARD & SHANNON (62). Sie beschrieben, daß weibliche Ratten ebenso wie mit Östrogen behandelte männliche Kastraten unter EFS-Mangel höhere Linolsäurekonzentrationen im Fettgewebe, sowie mehr Arachidonsäure in den Leber- und Plasmaphospholipiden hatten als männliche Ratten oder mit Testosteron behandelte männliche Kastraten.

Das Alter spielt ebenfalls eine Rolle. BARKI, NATH, HART & ELVEHJEM (63) fanden bei Versuchen mit Ratten, daß die Tiere umso eher EFS-Mangelsymptome zeigten, je jünger sie waren. Sie waren der Ansicht, daß ausgewachsene Tiere resistent gegen EFS-Mangel seien. AAES-JØRGENSEN, LEPPIK, HAYES & HOLMAN (64) hingegen wiesen bei ausgewachsenen Ratten, die 35 Wochen EFS-frei ernährt wurden, leichte Hautsymptome nach.

HOLMAN (65) beobachtete 1960, daß Wassermangel die Entwicklung der Hautsymptome bei EFS-Mangel beschleunigt. Man weiß aber nicht, ob wirklich die Entwicklung der Mangelsymptome beschleunigt oder nur die Hauterscheinungen betont werden.

Daß Pyridoxinmangel ebenfalls die Entwicklung von Hauterscheinungen bei EFS-Mangel beschleunigt, zeigten 1952 WITTEN & HOLMAN (66). Dabei wird

vermutet, daß Pyridoxin bei der Umwandlung der EFS in höher ungesättigte, langkettige Fettsäuren beteiligt ist.

Es wurde schon erwähnt, daß durch Zusatz von Cholesterin oder gesättigten Fettsäuren zur Nahrung das Auftreten von EFS-Mangelerscheinungen beschleunigt wird. Auch HOLMAN & PEIFER (67) wiesen bei EFS-freier Diät an Ratten nach, daß sich die Hauterscheinungen bei cholesterinreicher Diät eher entwickeln, und hierbei auch eher bei 15 Tage alten Ratten als bei 21 Tage alten. PEIFER & HOLMAN (68), sowie GREENBERG, CALBERT, SAVAGE & DEUEL (58) fanden ebenfalls bei Ratten eine direkte Abhängigkeit des EFS-Bedarfs von der Zufuhr gesättigter Fettsäuren. Sie berichteten, daß bei einem Minimum an EFS in der Nahrung eine Erhöhung des Anteils an gesättigtem Fett das Wachstum stimuliert und die Kalorienausnutzung nicht beeinträchtigt.

Auch Veränderungen des Stoffwechsels, die mit Hyperlipämie und Hypercholesterinämie und damit gesteigertem Fetttransport verbunden sind, erhöhen den Bedarf an EFS. Dies wurde experimentell bei Diabetes von PEIFER & HOLMAN (69) (Alloxandiabetes) und Hypothyreose von HOLMAN & PEIFER (70) (Thiouracil) nachgewiesen.

VIII Linolsäurebedarf beim Menschen

Nach HANSEN et al. (21) kann der Linolsäurebedarf beim Menschen am besten der Serumspiegel an Dien-, Trien- und Tetraen-Fettsäuren ermittelt werden.

Sie berichten, daß sich bei Kindern nur kleine Unterschiede im Verhältnis von Dien-, Trien- und Tetraen-Fettsäuren ergaben, wenn der Anteil der Linolsäure von 2,8 auf 7,3 Cal% erhöht wurde. Nur der Serumspiegel an Dien-Fettsäuren stieg etwas an. Wenn aber die Linolsäure auf 1,3 Cal% gesenkt wurde, fielen die Dien-Fettsäuren um fast die Hälfte ab, und gleichzeitig stieg der Spiegel an Trien-Fettsäuren an. Für die Formeldiät bei Kindern geben sie eine Mindestmenge von 3 Cal% Linolsäure an, die aber je nach Art und Menge des gesättigten Fettes variiert, und sie nehmen an, daß Brustmilch, die 4 bis 5 Cal% Linolsäure enthält, als Standard genommen werden kann. Wie aus den Ausführungen ersichtlich, wurde die Bedeutung der EFS fast nur tierexperimentell untersucht. Für den erwachsenen menschlichen Organismus ist aufgrund von Tierversuchen (63,64) ein geringerer Bedarf anzunehmen.

In diesem Versuch wurde der Einfluß der EFS auf den erwachsenen menschlichen Organismus, und hierbei auf das zentrale Stoffwechselorgan, die Leber, anhand von in der Klinik üblichen Leberfunktionsproben beobachtet. Außerdem wurde auch die Auswirkung kohlenhydratreicher bzw. fettreicher Diät auf die Leberfunktion berücksichtigt. Neben diesen, die Stoffwechsellage des menschlichen Organismus beeinflussenden Faktoren, dürfte sich auch die Umstellung von Normalkost auf eine Formeldiät auf das Versuchsergebnis auswirken.

IX Methode

An dem Ernährungsversuch nahmen 14 klinisch gesunde Personen zwischen 23 und 26 Jahren teil, wovon 3 weiblichen und 11 männlichen Geschlechts waren. Die Dauer des Versuchs betrug für VP K5 25, für VP F7 28 und für alle anderen Versuchspersonen 30 Tage. Das Gewicht wurde ständig kontrolliert. (Näheres siehe Tabelle I).

Der Nährwert der zugeführten Nahrung betrug für VP K4 und VP K6 1750 Cal/die, für VP F8 2000 Cal/die und für alle anderen Versuchspersonen 3000 Cal/die. Die Formeldiät wurde täglich von einer Diätassistentin aus Magermilchpulver, Fett, Sirup, Linolsäure- und Ölsäureäthylester in verschiedenen Mischungsverhältnissen im Homogenisator zubereitet. (Zusammensetzung der verwendeten Nahrungsmittel siehe Tabelle II). Die kohlenhydratreiche Formeldiät enthielt 82 % der Calorien als Kohlenhydrat und nur 3 % der Calorien als Fett, die fettreiche 60 % der Calorien als Fett und 25 % der Calorien als Kohlenhydrate. Der Eiweißanteil blieb mit 15 % der Calorien konstant.

VP K1 bis 6 (Gruppe K) erhielten kohlenhydratreiche und VP F1 bis 8 (Gruppe F) fettreiche Kost, mit jeweils verschiedenen Anteilen an Linolsäure- bzw. Ölsäureäthylester. (Näheres siehe Tabelle III). Bei VP F7 wurde vom 24. Tag an die Ölsäure durch 8,3 g Linolsäure ersetzt und der Versuch am 28. Tag abgebrochen.

Zur geschmacklichen Verbesserung wurden noch Kaffeepulver und Vanille zugesetzt, und der Vitaminbedarf wurde durch täglich eine Brausetablette Supradyn ^{R} gedeckt. Sonst durften die Teilnehmer

nur Wasser, sowie ungezuckerten Tee oder Kaffee zu sich nehmen.

Als Parameter der Leberfunktion dienten die Enzymaktivitäten von SGOT, SGPT und alkalischer Phosphatase im Serum und der Spiegel von Bilirubin, sowie die Bromthaleinretention und Gesamteiweiß und Serumproteinelektrophorese.

Zur Bestimmung der GOT und GPT wurde am 1., 8., 15., 23., 30. und 37. Tage jeweils morgens Nüchternblut aus der Vena cubitalis entnommen. Bei Versuchspersonen mit pathologischen Transaminasenwerten wurden noch zusätzliche Blutentnahmen vorgenommen (Kurve I bis V).

Die Laborwerte für alkalische Phosphatase und Bilirubin wurden am Anfang und Ende des Versuchs bestimmt. An den gleichen Tagen wurden auch Bromthaleinretentionstest und Elektrophorese durchgeführt. Bei VP F7 wurden auch hier zusätzliche Bestimmungen gemacht. (Näheres siehe Tabelle IV, V, VI und VII).

Die Laborbestimmungen wurden im Zentrallabor der Universitäts-Poliklinik München nach folgenden Methoden durchgeführt:

Alkalische Phosphatase mit dem Autoanalyzer nach MORGENSTERN et al. (71) auf der Grundlage der manuellen Arbeitsweise von BESSEY et al. (72). Als Pufferlösung wurde wegen der höheren Enzymaktivität der von LAUTER & RICHTERICH (73) empfohlene Amnediol-Puffer verwendet.

Bilirubin durch die Anwendung der Autoanalyzer-Methode nach GAMBINO & SCHREIBER (74) auf der Grundlage der manuellen Arbeitsweise von JENDRASSIK & CROF (75).

GPT in Anlehnung an REITMAN & FRANKEL (76) mit Boehringer-Mannheim Testkombination 15963 TGAL unter Verwendung des Dosierautomaten zur klinischen Enzymbestimmung der Firma Eppendorff, Hamburg.

GOT in Anlehnung an KARMEN et al. (77) mit Boehringer-Mannheim Testkombination 15955 TGAF. Apparative Durchführung wie GPT.

X Ergebnisse

In den ersten Tagen des Versuches wurde ein durchschnittlicher Gewichtsverlust von 1,5 kg festgestellt, später blieb das Körpergewicht weitgehend konstant (Tabelle I). Unter den Leberfunktionsproben zeigten alkalische Phosphatase, Bilirubin, der Bromthaleinretentionstest, sowie die Elektrophorese während des Versuches keine signifikanten Veränderungen (Tabelle IV bis VII).

Die Transaminasen (SGOT, SGPT) zeigten während des Versuchs und danach zum Teil deutliche Änderungen. Bis zum 30. Tage stiegen die Transaminasen der VP K2 und K4 aus der kohlenhydratreich ernährten Gruppe (Kurve I und II) und der VP F2,

F 3, F4, F5, F6 und F7 aus der fettreich ernährten Gruppe (Kurve III, IV und V) über die Norm an.

Eine Woche nach Versuchsende zeigten VP K2, K3 und K4 aus der Gruppe mit kohlenhydratreicher-, sowie VP F2, F3, F4, F5, F7 und F8 aus der mit fettreicher Diät erhöhte Werte. Von diesen Versuchspersonen mit pathologischen GOT- bzw. GPT-Werten hatten VP K2 8,3 g/die, VP K3, K4, F2 und F3 2,5 g/die und VP F4, F5, F6, F7 und F8 überhaupt keine Linolsäurezulage bekommen (Tabelle III). Das Magermilchpulver enthielt jedoch noch eine geringe Menge Linolsäure.

Fast alle Versuchspersonen hatten in der ersten Woche einen geringen Abfall der Enzymwerte im Serum. Erst später zeigten die Transaminasen eine ansteigende Tendenz bei VP K1, K3, K4, K5, F2, F4, F5, F6 und F8, in der Gruppe F im allgemeinen schon am 15. Tag, bei der Gruppe K dagegen meist erst am 23. Tag. Sie überschritten jedoch mit Ausnahme von VP K4, F2, F4, F5 und F6 nicht die Grenze der Norm. Die Enzymwerte der VPn K2, K6, F1, F3 und F7 blieben während des Versuchs im Normbereich und zeigten keine gerichtete Tendenz.

Bei mehreren VPn konnten noch eine Woche nach Ende des Versuches erhöhte Werte beobachtet werden, auch hier etwas deutlicher in der Gruppe F. Am ausgeprägtesten kommt dies bei VP F3 zum Ausdruck. Anschließend zeigten alle Versuchsteilnehmer wieder Normalisierungstendenzen.

Bei VP F7 wurde wegen des Anstiegs der Transaminasen am 24. Versuchstag die Ölsäure durch 8,3 g Linolsäure pro Tag ersetzt. Da aber nach einem kurzen Abfall die Enzymwerte weiter anstiegen, wurde am 28. Tag der Versuch abgebrochen (Kurve V). Die Werte von SGOT und SGPT sanken darauf prompt rasch ab.

Bei VP F3 und F7 verlief die Kurve der GPT-werte deutlich höher als die der GOT-Werte.

Tabelle I

Versuchspersonen

VP	Geschlecht	Alter	Größe in cm	Anfangs-gewicht in kg	Endgewicht in kg
K1	♂	23	179	73,5	72,2
K2	♂	24	181	96,0	92,7
K3	♂	23	180	68,2	69,0
K4	♀	24	169	64,3	61,5
K5	♂	25	182	100,0	97,0
K6	♀	23	163	59,0	56,7
F1	♂	23	188	91,0	85,8
F2	♂	25	183	79,0	78,0
F3	♂	24	176	55,3	54,8
F4	♂	25	175	75,2	73,1
F5	♂	23	175	62,6	61,5
F6	♂	24	178	69,1	67,2
F7	♂	24	173	70,0	70,0
F8	♀	26	164	51,0	49,0

Tabelle II

Zusammensetzung der verwendeten Nahrungsmittel

Nahrungsmittel	Zusammensetzung
Magermilchpulver (100g)	Eiweiß (33 g) Lactose (47 g) Fett (0,6g)
Sirup (+ 20% H_2O)	Glucose (6%) Oligosaccharide (94%)
Cocosfett	Fett (gehärtet)
Linolsäureäthylester (98% rein)	Linolsäure Äthanol
Ölsäureäthylester (98% rein)	Ölsäure Äthanol

Tabelle III

Diätbestandteile in g/die

VP	Magermilchpulver	Fett	Sirup	Linolsäureäthylester	Ölsäureäthylester
K1	333,0	7,4	558,2	8,3	-
K2	333,0	7,4	558,2	8,3	-
K3	333,0	7,4	558,2	2,5	5,8
K4	194,2	4,3	325,7	2,5	5,8
K5	333,0	7,4	558,2	-	8,3
K6	194,2	4,3	325,7	-	8,3
F1	333,0	191,2	45,2	8,3	-
F2	333,0	191,2	45,2	2,5	5,8
F3	333,0	191,2	45,2	2,5	5,8
F4	333.0	191,2	45,2	-	8,3
F5	333,0	191,2	45,2	-	8,3
F6	333,0	191,2	45,2	-	8,3
F7	333,0	191,2	45,2	-	8,3
F8	222,0	127,5	30,1	-	8,3

Tabelle IV

a l k a l i s c h e P h o s p h a t a s e

(30-55 IE)

Versuchs-tag	1.	17.	21.	25.	28.	30.
VP K1	35 7					35,7
VP K2	22,7					21,4
VP K3	29,7					37,2
VP K4	17,5					28,3
VP K5	29,7			22,0		
VP K6	14,9					16,2
VP F1	29,7					28,3
VP F2	25,5					24,2
VP F3	17,5					16,2
VP F4	25,5					31,2
VP F5	35,0					26,9
VP F6	21,4					24,2
VP F7	18,8	31,2	35,7		25,5	
VP F8	18,8					17,5

Tabelle V

B i l i r u b i n

(bis 1,0mg%)

Versuchs-tag	1.	17.	21.	25.	28.	30.
VP K1	0,75					0,7
VP K2	0,8					0,8
VP K3	1,2					1,05
VP K4	o,65					0,55
VP K5	0,5			0,5		
VP K6	1,0					1,45
VP F1	0,7					0,65
VP F2	0,75	0,45				0,6
VP F3	1,05					0,7
VP F4	0,4					0,5
VP F5	0,5					0,55
VP F6	0,7					0,5
VP F7	0,75	0,45	0,5		0,85	
VP F8	0,8					0,6

Tabelle VI

B r o m t h a l e i n

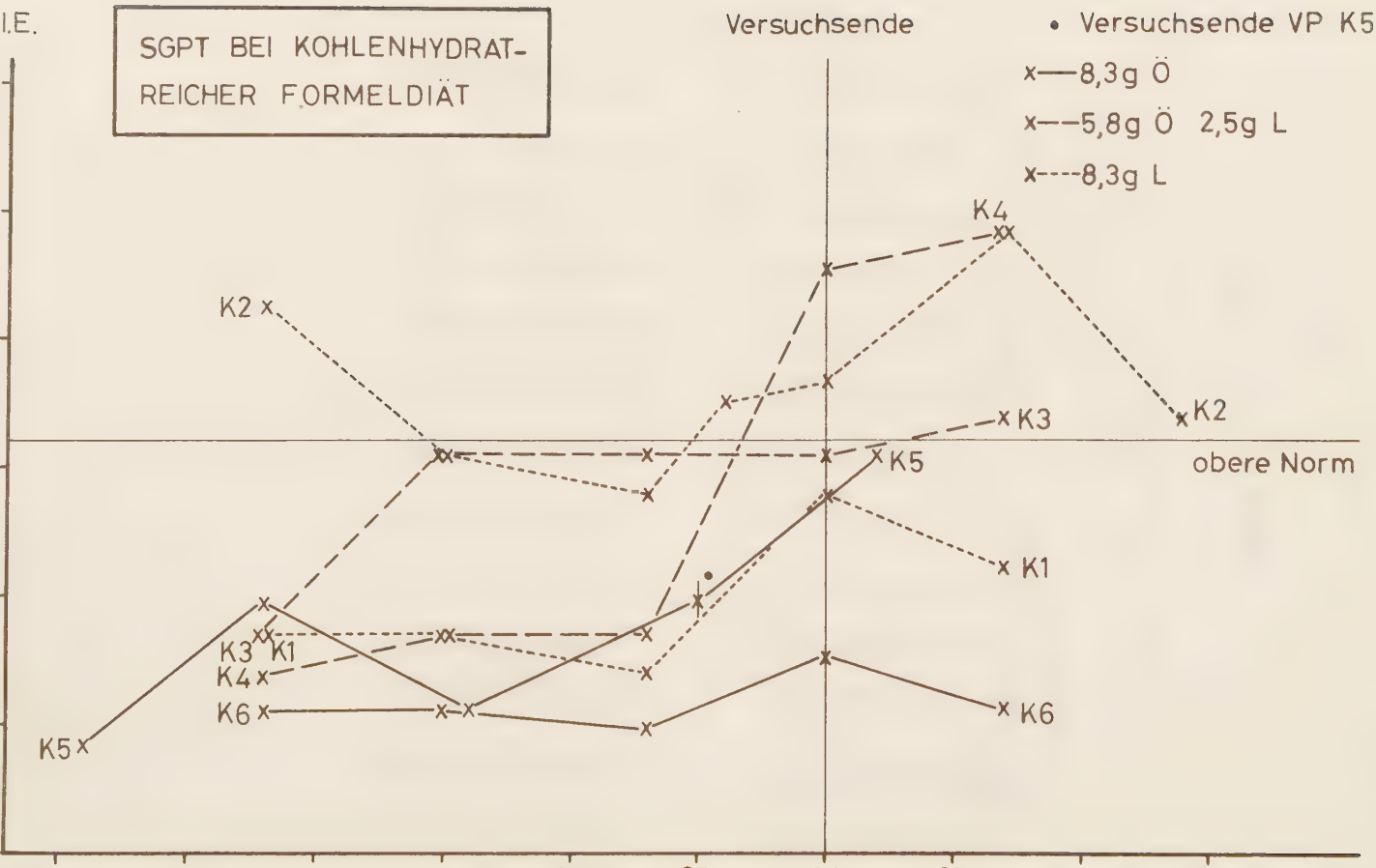
(bis 8% Retention nach 45' im Blut)

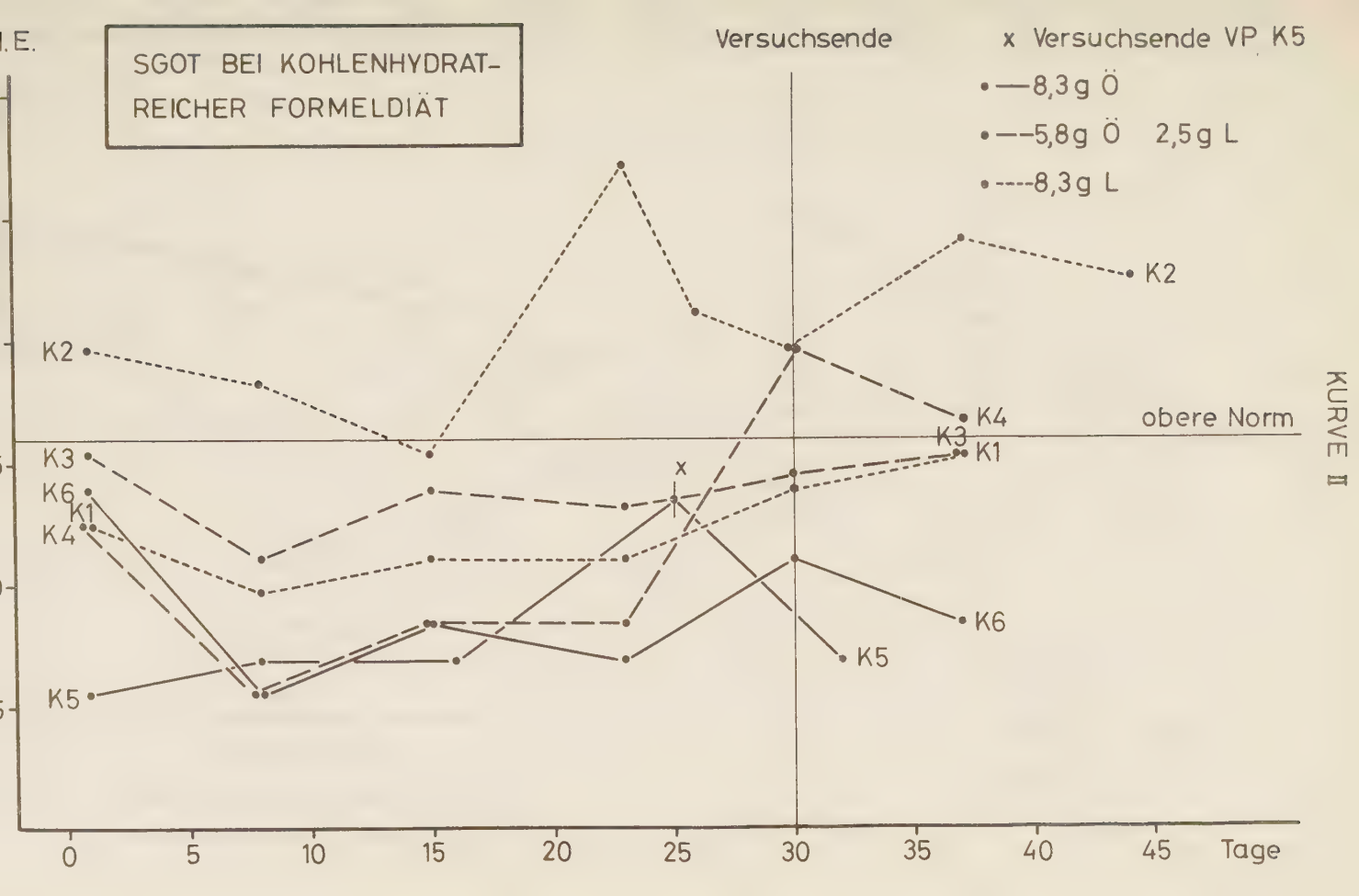
Versuchs-tag	1.	16.	21.	25.	28.	30.
VP K1	3,05					2,1
VP K2	11,0					5,1
VP K3	4,8					4,1
VP K4	2,1					1,78
VP K5	4,0			4,97		
VP K6	5,6					4,48
VP F1	4,6					3,2
VP F2	3,8					3,5
VP F3	2,5					1,8
VP F4	3,8					1,8
VP F5	4,8					1,8
VP F6	1,76					2,24
VP F7	3,2	4,15	4,32		5,1	
VP F8	2,89					2,4

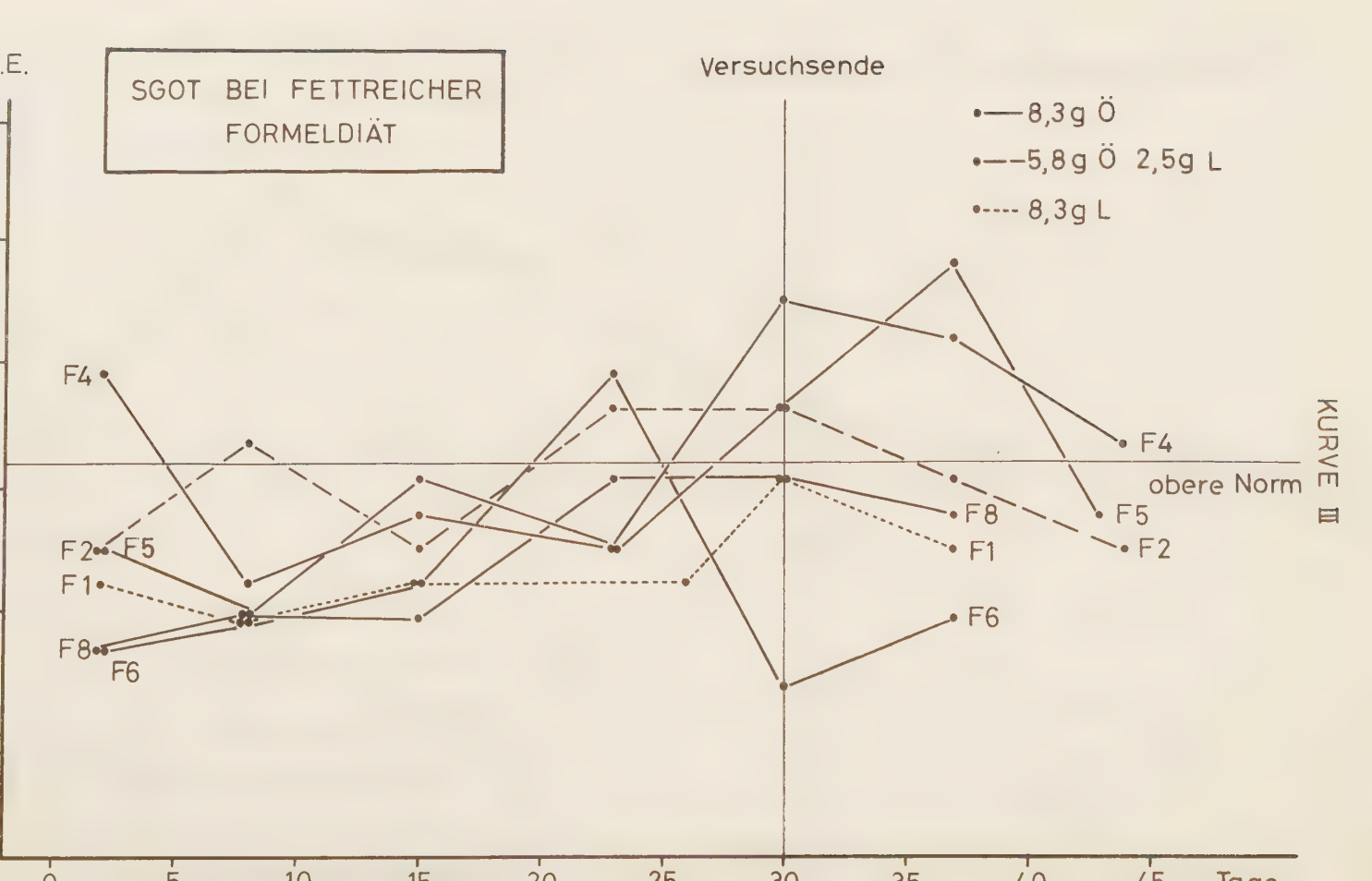
Tabelle VII

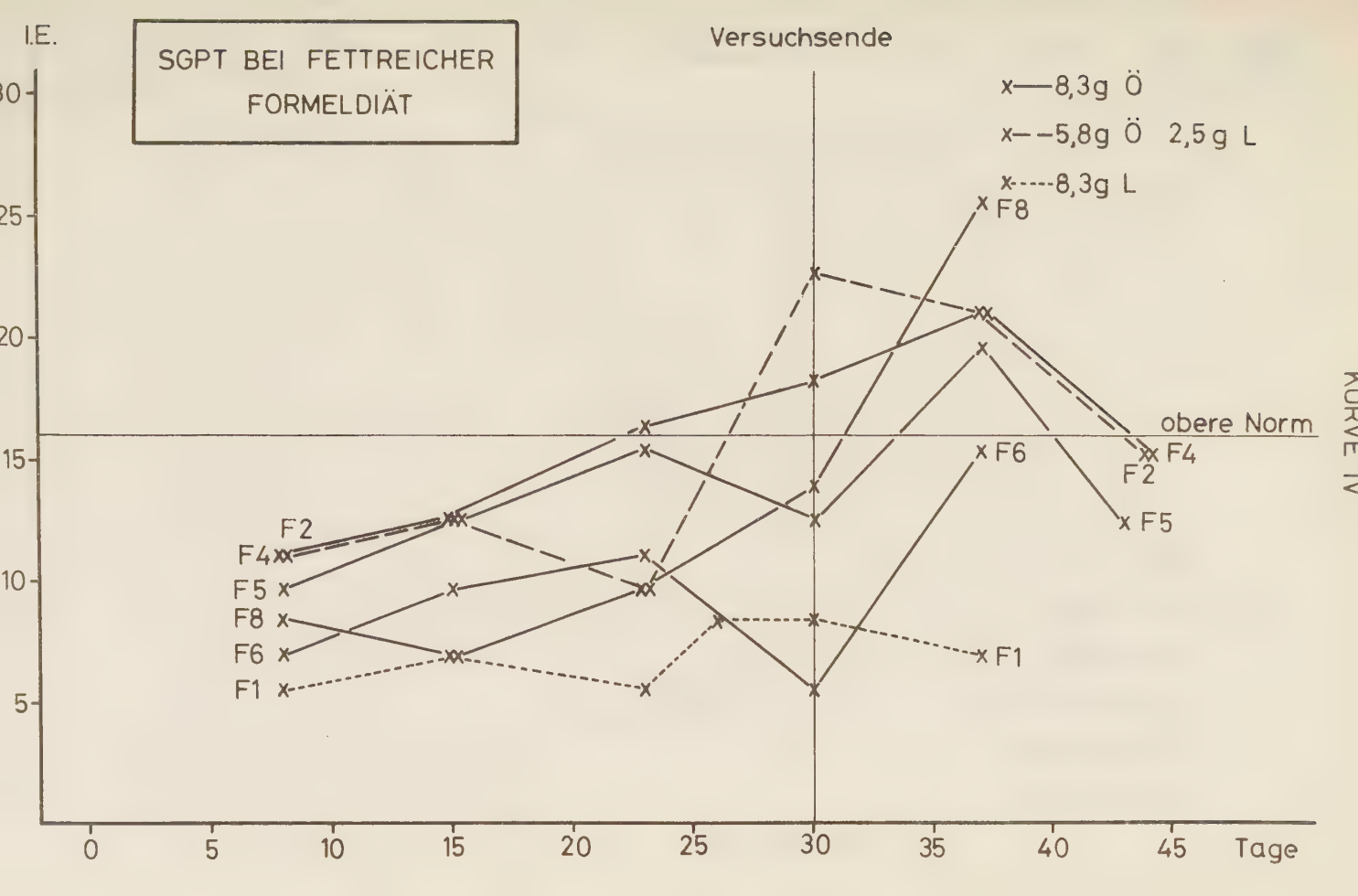
E l e k t r o p h o r e s e

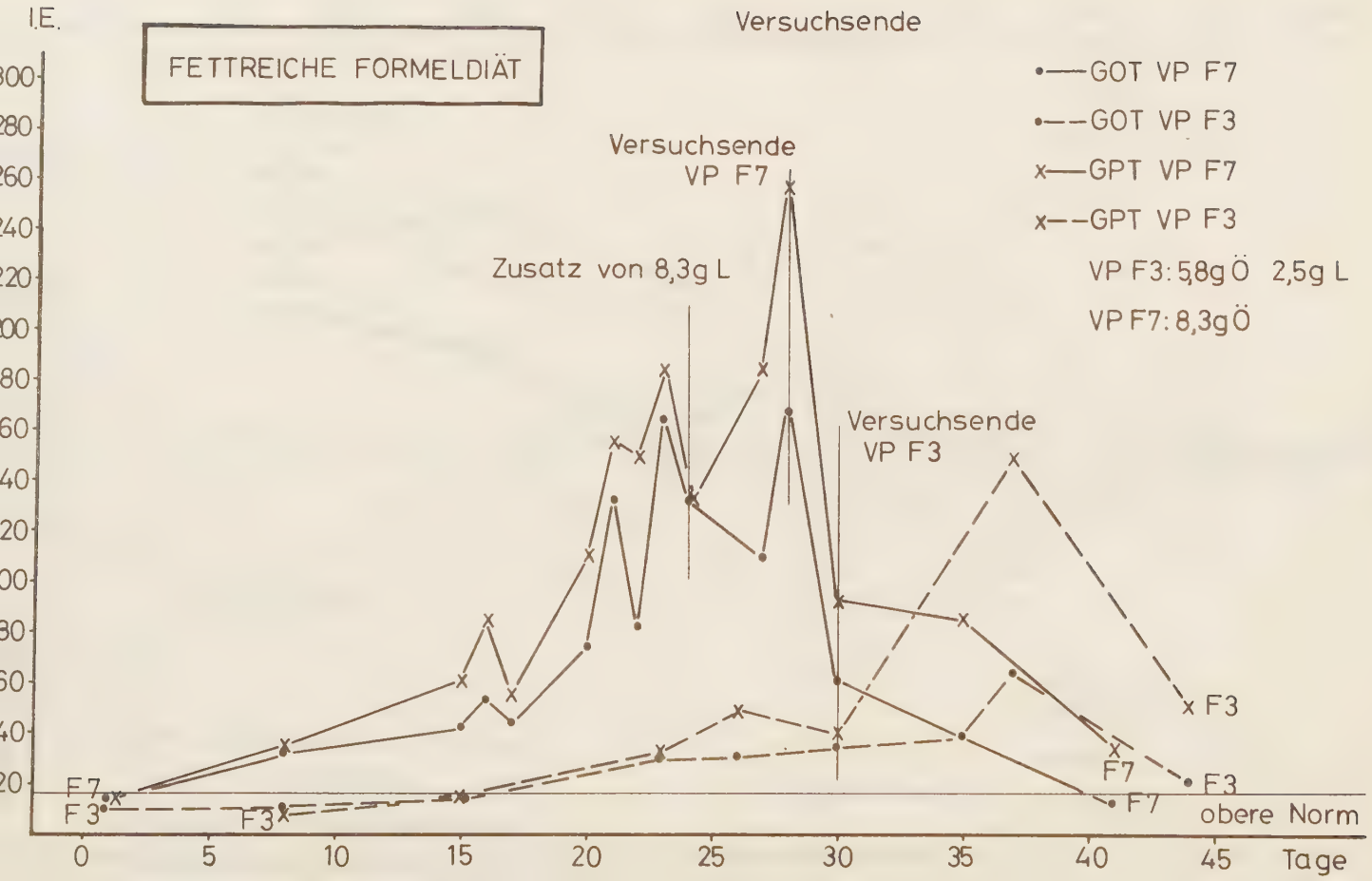
	Versuchsanfang						Versuchsende					
	Ges.-eiweiß (g%)	Alb. (%)	Globuline α_1	Globuline α_2	Globuline β	Globuline γ	Ges.-eiweiß (g%)	Alb. (%)	Globuline α_1	Globuline α_2	Globuline β	Globuline γ
VP												
K1	8,85	54,5	4,5	8,0	10,0	23,0	8,01	56,0	5,0	8,0	11,0	20,0
K2	7,65	55,5	5,5	7,0	12,0	20,0	7,2	60,0	7,0	8,0	10,0	15,0
K3	7,12	60,0	5,0	9,0	9,5	16,5	7,42	57,0	5,0	9,0	12,0	17,0
K4	7,29	63,5	4,0	7,0	10,0	15,5	7,85	56,0	4,0	9,0	11,0	20,0
K5	7,10	57,5	5,0	6,5	10,5	18,5	8,18	62,0	4,0	7,5	12,0	14,5
K6	6,67	60,5	4,5	7,0	10,0	18,0	6,70	64,0	6,0	7,0	8,0	15,0
F1	8,36	58,0	5,0	7,0	11,0	19,0	7,70	53,0	7,0	7,0	13,0	20,0
F2	8,01	62,0	5,0	7,0	9,0	17,0	7,40	64,0	5,0	7,0	9,0	15,0
F3	7,92	62,5	4,0	8,0	9,5	16,0	7,30	61,0	5,0	8,0	8,0	18,0
F4	6,76	58,0	3,5	8,0	13,5	17,0	6,65	57,0	4,0	9,0	13,0	17,0
F5	6,63	64,0	5,0	8,0	12,0	11,0	6,60	59,0	5,0	10,0	11,5	14,5
F6	8,12	61,0	5,0	9,0	11,0	14,0	7,21	60,5	5,5	7,5	9,5	17,0
F7	7,84	52,0	6,0	9,0	12,0	21,0	6,72	59,5	5,0	8,5	10,5	16,5
F8	7,75	63,0	4,5	7,0	10,5	15,0	7,12	60,0	4,5	7,0	11,5	17,0


I.E.
SGPT BEI KOHLENHYDRAT-
REICHER FORMELDIÄT
Versuchsende
• Versuchsende VP K5
x—8,3g Ö
x--5,8g Ö 2,5g L
x----8,3g L
K4
K2
K3
K2
K5
obere Norm
K1
K3
K1
K4
K6
K5
K6
KURVE I


SGOT BEI KOHLENHYDRAT-
REICHER FORMELDIÄT
Versuchsende
x Versuchsende VP K5
8,3 g Ö
5,8 g Ö 2,5 g L
8,3 g L
obere Norm
K1
K2
K3
K4
K5
K6
x
Tage
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
KURVE II


.E.
SGOT BEI FETTREICHER FORMELDIÄT
Versuchsende
8,3g Ö
5,8g Ö 2,5g L
8,3g L
F4
F2
F5
F1
F8
F6
F4
obere Norm
F8
F5
F1
F2
F6
KURVE III
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
Tage


I.E.
SGPT BEI FETTREICHER FORMELDIÄT
Versuchsende
x—8,3g Ö
x--5,8g Ö 2,5g L
x----8,3g L
obere Norm
F8
F6
F4
F2
F5
F1
F2
F4
F5
F8
F6
F1
30
25
20
15
10
5
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
Tage
KURVE IV


I.E.
FETTREICHE FORMELDIÄT
Versuchsende
•—GOT VP F7
•--GOT VP F3
x—GPT VP F7
x--GPT VP F3
VP F3: 5,8g Ö 2,5g L
VP F7: 8,3g Ö
Versuchsende VP F7
Zusatz von 8,3g L
Versuchsende VP F3
F7
F3
F3
F3
F7
F7
F3
obere Norm
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
Tage
KURVE V

XI Diskussion

Für den Anstieg der Transaminasen im Serum der VPn kommen mehrere Ursachen in Frage. Bei der Ernährung ausschließlich mit einer Formeldiät wäre es möglich, daß die Transaminasen in Folge eines Mangels an einem essentiellen Nahrungsbestandteil angestiegen sind. Da Vitamine, Elektrolyte und vollwertiges Eiweiß in ausreichenden Mengen zugeführt wurden, steht noch zur Diskussion, ob eine zu geringe Zufuhr von Linolsäure die Ursache sein kann. Das vorwiegende Auftreten der Transaminasenanstiege in der Gruppe der VPn mit fettreicher Formeldiät lenkt den Verdacht auf die extremen Nährstoffrelationen in der Formeldiät, insbesondere die extrem hohe Fettzufuhr bei einem Teil der VPn. Schließlich ist auch an eine Vorschädigung der Leber bei einzelnen VPn zu denken, die unter der ungewohnten Ernährungs- und Stoffwechselsituation dieses Formeldiätversuchs in Form eines Anstiegs der Transaminasen zum Ausdruck kommt. Diese Möglichkeit ist auch trotz leerer Anamnesen nicht auszuschließen.
So muß VP K2 in jedem Fall hier eingeordnet werden, da bei ihr zu Beginn des Versuchs sowohl die SGOT als auch die SGPT über 16 I.E. lagen, und auch der Bromthaleintest mit 11 % mäßig erhöht war. Während des Versuches zeigte sich bei dieser VP unter kohlenhydratreicher Kost und 8,3 g Linolsäure pro Tag kein eindeutiger Anstieg, sondern eher ein Auf und Ab der Enzymwerte. Es kann daher angenommen werden, daß schon ein Vorschaden bestand und die erhöhten Enzymwerte nicht in Zusammenhang mit der zugeführten Nahrung standen.

In diesem Zusammenhang muß darauf verwiesen werden, daß man auch in jeder beliebigen Gruppe von Personen auf erhöhte Werte der SGOT, SGPT oder des Bromthaleintests stoßen kann (78).

Da der Formeldiät in unserem Versuch eine abgestufte Menge Linolsäure zugesetzt war, liegt es nahe, an einen Linolsäuremangel als die auslösende Ursache für den Transaminasenanstieg zu denken.

In unserem Versuch stiegen sowohl die GOT als auch die GPT an, wenn auch die GPT-Werte meist über denen der GOT lagen. Deshalb kann postuliert werden, daß es unter dem EFS-Mangel zu einer Veränderung der Mitochondrienmembranen und somit der Enzymaktivitäten im Serum kam, wie man es aufgrund tierexperimenteller Versuche an Ratten unter EFS-Mangel erwartet (34, bis 42).

In diesem Sinne könnte gedeutet werden, daß nur bei VP F1, die als einzige dieser Gruppe 8,3 g Linolsäure/die erhielt, als einziger aus der fettreich ernährten Kollektiv, die Transaminasen nicht über die Norm anstiegen. Dies stimmt auch mit früheren experimentellen Befunden überein, daß eine Diät mit hohem Anteil an gesättigtem Fett den Bedarf an EFS erhöht (5 , 67, 68, 69, 70).

Frühere Untersuchungen an Tieren hatten ergeben, daß fettreiche Diät die Entwicklung von EFS-Mangelsymptomen beschleunigt (35, 58, 67, 68). Bei Ratten sind nach Zusatz von 25 % gesättigten Fettes zur EFS-Mangeldiät die Enzymwerte statt nach vier Wochen schon nach zwei Wochen angestiegen (35). Hierauf könnte man auch den früheren Anstieg der Enzymwerte in der Gruppe F zurückführen.

Bei VP K5 könnte man aufgrund der kürzeren Versuchsdauer (25 Tage) annehmen, daß dieser Zeitraum nicht ausreichte, um bei kohlenhydratreicher Diät EFS-Mangelerscheinungen zu entwickeln (35). Dazu kommt noch, daß VP K5 bei einer Größe von 182 cm, aber 100 kg Gewicht, über ein größeres Linolsäurereservoir im Depotfett verfügt haben dürfte. Immerhin zeigten ihre Werte von GPT 4,2 und GOT 5,5 am Anfang, sowie GPT 9,7 und GOT 13,5 am Ende des Versuches einen merkbaren Anstieg, und eine Woche danach näherte sich die GPT mit 15,4 fast der Normgrenze.

Bei den weiblichen VP K6 und F8 ist zu diskutieren, ob der tierexperimentell gefundene niedrigere Bedarf des weiblichen Organismus an EFS den Kurvenverlauf erklären könnte. VP K6 zeigte praktisch unveränderte Enzymaktivitäten. VP F8 hingegen zeigte bei linolsäurefreier, sowie fettreicher Diät im Gegensatz zu den männlichen Versuchspersonen einen langsameren Anstieg der Transaminasen, und erst nach Ende des Versuches überschritt sie mit GPT 25,7 die Normgrenze.

Desgleichen wäre zu berücksichtigen, daß die hohen Ausgangswerte von GOT 13,9 und GPT 13,4 bei VP F7, sowie der sofortige starke Anstieg der Transaminasen bei einem Gewicht von 70 kg und 173 cm Körpergröße auf ein geringes Fettpolster und damit geringen Linolsäurereserven schließen lassen. Daß nach Zusatz von Linolsäure zur Kost die Transaminasen nicht absanken, könnte daran liegen, daß entweder der Zeitraum zur Rückbildung nicht ausreichte (41), oder daß die Linolsäurereserven so ausgeschöpft waren, daß der Linolsäurezusatz nicht genügte.

Der Geschlechtsunterschied oder das Fettdepot dürften den Tierversuchen nach jedoch nicht allein zur Erklärung ausreichen.

Der bei einigen Versuchspersonen, besonders bei VP F3 beobachtete weitere Anstieg der Enzyme nach Versuchsende könnte mit der Halbwertszeit der Lebermitochondrien, an Ratten wurden 1o,3 Tagen gemessen (41), in Verbindung gebracht werden. Er könnte aber ebenso durch die erneute Umstellung des Organismus von der Formeldiät auf Normalkost verursacht werden. Das üppige Essen, sowie der Alkoholkonsum der Versuchspersonen nach der 30-tägigen eintönigen Formeldiät mit völliger Alkoholabstinenz könnte hierbei als zusätzlicher Faktor eine Rolle spielen.

Da diese Erklärungen aber nicht völlig befriedigen, müssen, neben einem möglichen Linolsäuremangel, zur Interpretation der Versuchsergebnisse noch andere Ursachen für die Enzymveränderungen in Betracht gezogen werden.

So wäre es auch denkbar, daß es allein durch den hohen Fettanteil in der Nahrung der Gruppe F zu einer alimentären Leberverfettung gekommen ist, wobei auch ein relativer Mangel an lipotropen Substanzen wie Methionin und Cholin zu einer vermehrten Ablagerung von Neutralfetten in der Leber geführt haben könnte (81). 1970 fanden KATCHMAN & ZIPF (79) bei vier von acht fettreich ernährten Personen einen Anstieg der GPT, aber nicht der GOT. Da die Autoren jedoch nicht betonen, daß die Kost EFS-frei war, ist anzunehmen, daß sie ein Minimum an Linolsäure enthielt. Es kann vermutet werden, daß es unter diesen Bedingungen nur zu einer Läsion

der Zellmembran kam, da sich die GPT nur im zytoplasmatischen Raum findet, die GOT aber hauptsächlich in den Mitochondrien vorhanden ist (80). Gegen eine Leberverfettung in größerem Ausmaß in unserem Versuch spricht der normale Bromthaleintest am Ende des Versuchs.

Ebenso müßte die Umstellung von Normalkost auf die Formeldiät mit anderen Fettarten und Fettanteilen berücksichtigt werden. Der Wechsel von dem Eiweiß der normalen Nahrung auf das Eiweiß der Formeldiät, das aus Milcheiweiß bestand, könnte auch eine Rolle spielen. Milcheiweiß ist zwar vollwertig, es ist aber durchaus möglich, daß es infolge veränderter Darmmotorik und Resorptionsverhältnisse nicht vollständig verwertet werden konnte. Dadurch könnte es aber kaum zu Leberveränderungen kommen, wie sie bei einer Eiweißmangelkrankheit beobachtet werden (81).

Die Tatsache, daß die Leberfunktionsproben$ (alkalische Phosphatase, Bilirubin, Bromthaleinretentionstest und Serumelektrophorese) keine signifikanten Veränderungen zeigten, beweist, daß die Funktion der Leber weder vor noch während des 30-tägigen Formeldiätversuchs mit unterschiedlicher Linolsäurezufuhr nicht wesentlich in Mitleidenschaft gezogen war. Da keine Leberblindpunktion durchgeführt wurde, kann nicht exakt festgestellt werden, ob und in welchem Grad die Enzymveränderungen durch Veränderungen in der Leber verursacht wurden. Es bleibt deshalb offen, ob der Linolsäuremangel oder andere Faktoren

Ursache der Enzymveränderungen waren. Trotzdem dürfte es bei derartigen Langzeitversuchen mit Formeldiäten von Nutzen sein, die Parameter der Leberfunktion zu beachten, um einmal keine Schäden bei den Versuchspersonen zu setzen und zum anderen die Ergebnisse durch Schädigung der Leber, dem zentralen Stoffwechselorgan, nicht zu verfälschen.

XII Zusammenfassung

13 gesunde Personen wurden 30 Tage und eine Person 25 Tage lang kohlenhydrat- bzw. fettreich mit einer Formeldiät mit unterschiedlichen Zulagen von Linolsäure (0 bis 8,3 g) ernährt.

In Abständen von einer Woche wurden im Serum SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase, Bilirubin und am Anfang und Ende des Versuchs Gesamteiweiß und Elektrophorese sowie die Bromthaleinretention als Parameter der Leberfunktion bestimmt.

Bis auf die Transaminasen blieben alle Werte im Normbereich. SGOT und SGPT stiegen bei Personen aus der Gruppe mit fettreicher Ernährung und bei Personen aus der Gruppe mit kohlenhydratreicher Ernährung in der zweiten Hälfte des Versuchs über die Normgrenzen an, die GPT stärker als die GOT. Wenige Tage nach Ende des Versuchs waren bei den meisten Personen wieder normale Werte erreicht.

Als Ursache des Transaminasenanstiegs wird bei einigen Personen ein Linolsäuremangel diskutiert, der einseitig fettreichen Ernährung scheint jedoch auch eine Bedeutung zuzukommen. Da den gesunden Versuchspersonen eine Leberblindpunktion nicht zuzumuten war, muß die Erklärung weiteren Versuchen vorbehalten bleiben.

Literaturverzeichnis

1. DRUMMOND,J.C. and COWARD,K.H.
Lancet, 11:698, 1921

2. GRÖER,F.v.
Biochem.Z., 97:311, 1919

3. OSBORNE,T.B. and MENDEL,L.B.
J.Biol.Chem., 45:145, 192o-21

4. KROGH und LINHART
J.Biol.Chem., 82:365, 1929

5. EVANS,H.M. and BURR,G.O.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 24:74o, 1927

6. EVANS,H.M. and BURR,G.O.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 25:39o, 1928

7. McAMIS,A.J., ANDERSON,W.E., and MENDEL,L.B.
J.Biol.Chem., 82:247, 1929

8. BURR,G.O. and BURR,M.M.
J.Biol.Chem., 82:345, 1929

9. BURR,G O. and BURR,M.M.
J.Biol.Chem., 86:587, 193o

1o. KARLSON,P.
Kurzes Lehrbuch der Biochemie, 7. Auflage, 197o
S. 19o-91, 34o. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

11. AAES-JØrgensen,E.
Physiol.Rev., 41:1, 1961

12. CHWALIBOGOWSKI,A.v.
Acta Pediatrica, 22:11o, 1937

13. HANSEN,A.E.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 3o:1198, 1933

14. STOESSER,A.V.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 34:12, 1936

15. HANSEN,A.E. and WIESE,H.F.
Fed.Proc., 5:233, 1946

16. HANSEN,A.E. and WIESE,H.F.
The Vitamins, Vol.2,p.3oo- (SEBR LL,W.H.,Jr. and HARRIS,R.S., editors). Academic Press, New York, 1954

17. HANSEN,A.E., HAGGARD,M.E., BOELSCHE,A.N., ADAM,J.D., and WIESE,H.F.
J.Nutrition, 66:565, 1958

18. SINCLAIR,J.G., PRATT,E.L., HUNTER,V., JOCOBSON,C., ADAM,D.J.D., BOELSCHE,A.N., HAGGARD,M.E.,WIESE,H.F., and HANSEN,A!E.
Fed.Proc., 17:457, 1958

19. BAGCHI,K., HALDER,K. and CHOWDHURY,S.R.
Am.J.Clin.Nutr., 7:251, 1959

2o. PANOS,T.C., STINNETT,B., CROSS,E., and BEARD,A.G.
Fed.Proc., 2o:366, 1961

21. HANSEN,A.E. STEWART,R.A., HUGHES,G., and SÖDERHJELM,L.
Acta Paediatrica, 51:5, 1962

22. KINSELL,L.W. and MICHAELS,G.D.
Fed.Proc., 14:661, 1955

23. KINSELL,L.W., MICHAELS,G.D., FRISKEY,R.W., amd SPLITTER,S.
Essential Fatty Acids (4th International conference on biochemical problems of lipids, Oxfod, 1957), p. 125. Academic Press, New York, 1958

24. ALFIN-SLATER,R.B., AFTERGOOD,L., WELLS,A.F., and DEUEL,H.J., Jr.
Fed.Proc., 13:174, 1954

25. PANOS,T.C. and FINERTY,J.C.
J.Nutrition, 54:315, 1954

26. ENGEL,R.W.
J.NUTRITION, 24:175, 1942

27. SAKA,M.O. and SIPAHIOGLU,Ü.
Am.J.Phys., 174:49, 1953

28. DEUEL,H.J. and ALFIN-SLATER,R.B., WELLS,A.F.
KRYDER,G.D., AFTERGOOD,L.
J.Nutrition, 55:337, 1955

29. KLEIN,P.D. and JOHNSON,R.M.
Fed.Proc., 12, 1953

3o. KUNKEL,H.O. and WILLIAMS,J.N., Jr.
J.Biol.Chem., 189:755, 1951

31. TULPULE,P.G. and PATWARDHAN,V.N.
Arch.Biochem.Biophys., 39:45o, 1952

32. KLEIN,P.D. and JOHNSON,R.M.
J.Biol.Chem., 211:1o3, 1954

33. TULPULE,P.G. and WILLIAMS,J.N.Jr.
J.Biol.Chem., 217:229, 1955

34. LEVIN,E., JOHNSON,R.M., and ALBERT,S.
J.Biol.Chem., 228:15, 1957

35. SMITH,J., and DeLUCA,H.F.
J.Nutrition, 79:416, 1963

36. HAYASHIDA,R. and PORTMAN,O.W.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 1o3:656, 196o

37. LEHNINGER,A.L.
Pediatrics, 26:466, 196o

38. HORWITT,M.K., CENTURS,B., HARVERY,D.C.,
and NAVAZIO,F.
Fed.Proc., 19:138, 196o

39. MARCO,G.J., MACHLIN,L.J., EMERY,E., and GORDAN,R.S.
Arch.Biochem.Biophys., 94:115, 1961

4o. RICHARDSON,T., TEPPAL,A.L., and GRUGER,E.H.,Jr.
Arch.Biochem.Biophys., 94:1, 1961

41. FLETCHER,M.J. and SANADI,D.R.
Biochem.Biophys.Acta, 51:356, 1961

42. HAYASHIDA,R. and PORTMAN,O.W.
J.Nutrition, 81:1o3, 1963

43. BORLAND,V.G. and JACKSON,C.M.
Arch.Pathol., 11:687, 1931

44. QUACKENBUSH,F.W., KUMMEROW,F.A., and STEENBOCK,H.
J.Nutrition, 24:213, 1942

45. PANOS,T.C. and FINERTY,J.C.
J.Nutrition, 49:397, 1953

46. WILLIAMSON,R.
Biochem.J., 35:1oo3, 1941

47. RAMALINGASWAMI,V. and SINCLAIR,H.M.
Brit.J.Dermatol., 65:1, 1953

48. SINCLAIR,H.M.
Biochem.Soc.Symposia, 9:8o, 1952

49. KRAMAR,J. and LEVINE,V.E.
J.Nutrition, 5o:149, 1953

5o. ALFIN-Slater,R.B. and BERNICK,S.
Am.J.Clin.Nutr., 6:613, 1958

51. EVANS,H.M., LEPOVSKY,S., and MURPHY,E.A.
J.Biol.Chem., 1o6:445, 1934

52. MAEDER,E.C.
Anat.Rec., 7o:73, 1937

53. SELYE,H., COLLIP,J.B., and THOMSON,D.L.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 31:262, 1933

54. GREENBERG,S.M. and ERSHOFF,B.H.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 78:552, 1951

55. HOLMAN,R.T.
The Vitamins, Vol. II, p. 267. (SEBRELL,W.H. Jr. and HARRIS,R.S., editors). Academic Press, New York, 1954

56. PANOS,T.C., KLEIN,G.F., and FINERTY,J.C.
J.Nutrition, 68:5o9, 1959

57. MORRIS,D.M., PANOS,T.C., FINERTY,J.C., WALL, R.L. and KLEIN, G.F.
J.Nutrition, 62:119, 1957

58. GREENBERG,A.M., CALBERT,C.E., SAVAGE,E.E., and DEUEL,H.J.
J.Nutrition 41:473, 195o

59. HORNER,A.A., and MORTON,R.A.
Biochem.J., 79:636, 1961

6o. OSTWALD,R., OKEY,R., SHANNON,A., and TINOCO,J.
J.Nutrition 76:341, 1962

61. OSTWALD,R., BOUCHARD,P., MILJANICH,P., and LYMAN,R.L.
Biochem.,J., 97:485, 1965

62. LYMAN,R.L., OSTWALD,R., BOUCHARD,P., and SHANNON,A.
Biochem.J., 98:438, 1966

63. BARKI,V.H., NaTH,H., HART,E.B., and ELVEHJEM,C.A.
Soc.Exper.Biol.Med., 66:474, 1947

64. AAES-JØRGENSEN,E., LEPPIK,E.E., HAYES,H.W. and HOLMAN,R.T.
J.Nutrition, 66:245, 1958

65. HOLMAN,R.T.
Am.J.Clin.Nutr., 8:4o3, 196o

66. WITTEN,P.W., and HOLMAN,R.T.
Arch.Biochem., 41:266, 1952

67. HOLMAN,R.T., and PEIFER,J.J.
J.Nutrition, 7o:411, 196o

68. PEIFER,J.J., and HOLMAN,R.T.
J.Nutrition, 68:155, 1959

69. PEIFER,J.J., and HOLMAN, R.T.
Arch.Biochem., 57:52o, 1955

7o. HOLMAN,R.T., and PEIFER,J.J.
p.38, Annual Report.Hormel Institute, 1955-1956

71. MORGENSTERN,S., KESSLER,G., AUERBACH,J.,
FLOR,R.V. and KLEIN,B.
Clin.Chem., 11:876, 1965

72. BESSEY,O.A., LOWRY,O.H. and BROCK,M.M.
J.Biol.Chem, 164:321, 1946

73. LAUTER,K. und RICHTERICH,R.
Z.klin.Chem., 4:2o8, 1966

74. GAMBINO,S.R. and SCHREIBER,H.
Technicon Symp.Paper, 54, 1964

75. JENDRASSIK,L. und CROF,P.
Biochem.Z., 297:81, 1938

76. REITMAN,S. und FRANKELS
Am.J.Clin.Pathol., 28:56, 1957

77. KARMEN,A., WROBLEWSKI,F. and LA DUE,J.S.
J.Clin.Invest., 34:126, 1955

78. SCOTT,J.T.
Am.rheum.Dis. 25 : 623, 1966

79. KATCHMAN,B.J., and ZIPF,R.E.
Clin.Chem., 16:118, 197o

8o. SCHMIDT,E., und SCHMIDT,F.W.
Enzym-Fibel, C.F. Boehringe S. GmbH. Mannheim 1966

81. HEILMEYER
S.12o/121, Innere Medizin, Ein Lehrbuch für Studierende der Medizin und Ärzte, begründet von Ludwig Heilmeyer. Dritte, neubearbeitete Auflage herausgegeben von Hans Adolf Kühn, Band 2, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1971

Nachwort

Herrn Prof. Dr. Zöllner, meinem Doktorvater, danke ich für die Überlassung des Themas, Herrn Prof. Dr. Seitz für die Übernahme des Koreferates.

Herrn Dr. Wolfram, der mir bei meiner Arbeit immer mit Rat und Tat zur Seite stand, danke ich besonders.

LEBENSLAUF Michael Friedrich

19.8.1943	als viertes von fünf Kindern des Kreisoberinspektors Josef Friedrich und seiner Ehefrau Gabriele, geb. Haberzettl, in Bendsburg/OS geboren
1949 - 51	Volksschule St. Josef in Straubing
1951 - 55	Seminarübungsschule in Straubing
1955 - 63	Deutsches Gymnasium in Straubing
1963	Reifeprüfung am Deutschen Gymnasium in Straubing
1963 - 64	Grundwehrdienst bei der Bundeswehr
WS 64 - WS 69	Studium an der Med. Fakultät der Universität München
2. 4. 1970	Eheschließung mit der MTA Adelheid Riotte
16. 7. 1970	Ärztliche Prüfung in München
1970 - 71	Med. Ass. am Schwabinger Krankenhaus München
4. 1o. 1970	Geburt meines Sohnes Johannes-Michael
31. 7. 1971	Approbation in München
Herbst 1971	bis jetzt Assistenzarzt an der Kinderabteilung des St. Marien-Hospitals in Düren-Birkesdorf